

# Prozessanalytik für die Biopharma-Industrie



**THE ART  
OF MEASURING**

**Knick – Partner der chemischen  
und pharmazeutischen Industrie  
seit 1945**

## > Warum Knick?

Als Experte für Mess- und Regel-  
technik bietet das inhabergeführte  
Familienunternehmen eine  
außerordentliche Kompetenz und  
geballtes Anwendungswissen im  
Bereich der Flüssigkeitsanalyse  
komplexer Applikationen.

Die Fertigungstiefe von Knick  
gewährleistet Produktqualität  
und Flexibilität im Hinblick auf  
kundenspezifische Anforderungen.

Kundennähe und Zuverlässigkeit  
zeichnen das Unternehmen ebenso  
aus wie seine innovativen Produkte  
und Technologien, die weltweit von  
namhaften Herstellern aus der  
Chemie- und Pharmaindustrie  
eingesetzt werden.



# Prozessanalytik in der biotechnologischen und pharmazeutischen Industrie

Die Herstellung von Biopharmazeutika ist durch die Verwendung moderner Technologien, die Nutzung des wissenschaftlichen Fortschritts sowie durch eine hochkomplexe Forschungs- und Entwicklungsarbeit gekennzeichnet.

Die Entwicklung eines neuartigen pharmazeutischen Wirkstoffs erfordert in der Regel enorm viel Zeit und Kapital, um wissenschaftliche Entdeckungen in neue Medikamente umzusetzen und spezialisierte Produktionsanlagen mit den entsprechenden Betriebsmitteln zu errichten. Zunächst werden die ersten Prüfpräparate für klinische Studien hergestellt, bevor nach der FDA-Zulassung die vollumfängliche Produktion beginnt.



## Knick-Messparameter:

Knick berät und unterstützt Unternehmen rund um den Globus bereits seit Jahrzehnten im Bereich der Prozessanalytik. Zu den Schlüsselkompetenzen des Unternehmens zählen die prozesssichere Messung von pH-Wert, Redox, Leitfähigkeit und gelöstem Sauerstoff. Neben Sensoren bietet Knick auch innovative Prozessanalysegeräte, hochwertige Prozessadaptionen und Armaturen sowie einzigartige Reinigungs- und Kalibriersysteme an.



## Integrierter AuditTrail

Ein nahtloser Übergang von F&E zur GMP-Produktion erfordert die Dokumentation aller Prozesse, Änderungen und Abweichungen.

Aus diesem Grund werden alle Ereignisse erfasst, dokumentiert und mithilfe der AuditTrail-Funktion automatisch und sicher vom Transmitter an das Prozessleitsystem (PLS) übertragen. So wird die Einhaltung von 21 CFR Part 11 und EudraLex Vol. 4 Annex 11 gewährleistet.



## Herausforderungen

Es ist heutzutage nahezu unmöglich, seltene oder komplexe Erkrankungen ohne von der Biopharma-Industrie entwickelte Therapien zu behandeln. Tier- und Insektenzellen sowie Bakterien und Hefen werden gentechnisch verändert, um Zielmoleküle wie rekombinante Proteine, Impfstoffe und vieles mehr herzustellen.

Die Produktion ist aufgrund der Heterogenität der lebenden Organismen ein komplexer Prozess. Die Heterogenität im Upstream-Prozess (USP) überträgt sich auch auf die nachfolgenden Produktreinigungsschritte im Downstream-Prozess (DSP).

In der Literatur wird bereits beschrieben, wie die Anwendung von Prozessanalytik (Process Analytical Technology, PAT) auf diese komplexen Prozesse durch den Einsatz von Leistungskennzahlen deutliche Verbesserungen im Upstream-Prozess ermöglichen könnte. In Downstream-Prozessen führt die Prozessanalytik zu einer höheren Qualität und Reinheit des Endprodukts.

Es ist allgemein anerkannt, dass es für die ordnungsgemäße Anwendung der Prozessanalytik unerlässlich ist, von manuellen Probennahme- und Labormessverfahren zu automatisierten Kontrollsystemen überzugehen. Da selbst minimale Schwankungen der Prozessparameter einen großen Einfluss auf das Endprodukt haben, minimiert die Echtzeit-Kontrolle dieser Parameter das Risiko einer geringeren Ausbeute und Reinheit.

## PAT-Initiative der FDA

Die PAT Initiative der US-amerikanischen Food & Drug Administration (FDA) geht auf einen 2004 veröffentlichten Leitfaden zurück. Der Schwerpunkt der Initiative liegt auf der Minimierung der mit der Herstellung pharmazeutischer Produkte verbundenen Gesundheitsrisiken, indem das Verständnis und die Kontrolle des Herstellungsprozesses verbessert werden, um Quality by Design (QbD) zu erreichen.

Die Prozessanalytik fördert einen Prozess, der mit der Identifizierung der spezifischen kritischen Qualitätsattribute (CQAs) jedes Produktes beginnt und sich dann mit der möglichst häufigen Überwachung der zugehörigen kritischen Prozessparameter (CPPs) und der wichtigsten Kennzahlen (KPIs) fortsetzt, um diese automatisch innerhalb vordefinierter Grenzen zu kontrollieren.

## Lösungsansatz

Die Automatisierung aller Upstream-, Downstream- und unterstützenden Prozesse trägt dazu bei, das Risiko menschlicher Fehler zu senken, die betriebliche Effizienz zu steigern und damit die Sicherheit und Qualität des Endprodukts zu erhöhen.



Knick unterstützt bei der Inbetriebnahme, Start-up-Installation, Installationsqualifikation (IQ) und funktionalen Qualifikation (OQ) sowie bei der Fehlersuche und bei Wartungsverträgen, um den kundenseitigen Aufwand zu reduzieren und konforme und zuverlässige Messwerte sowie eine GMP-konforme Dokumentation zu gewährleisten.

# cCare for Pharma Vollautomatisches Wartungssystem

(R)evolution –  
Automatisierung von pH-Messstellen  
mit dem vollautomatischen Sensor-  
Wartungssystem cCare for Pharma



- Reinigung
- Kalibrierung
- Erhaltung



**Knick bietet komplette Messstellen vom Sensor bis zum vollautomatischen Sensor-Wartungssystem. Automatisierte Prozesse tragen dazu bei, die Standardisierung zu erhöhen, Transkriptionsfehler zu vermeiden und die Konformität zu verbessern.**

**Mit dem cCare-System von Knick werden wichtige Ziele der PAT-Initiative der FDA erreicht:**

- Standardisierung von Kalibrier- und Reinigungsprozessen, um Schwankungen und Abweichungen zu verringern
- Eliminierung von Transkriptionsfehlern und somit weniger Fehlchargen
- Einhaltung geltender Vorschriften dank AuditTrail

1

### Transmitter

Zentrale Programmier- und Bedieneinheit des Systems. Einfache Klartextbedienung und leichtes Kopieren von Einstellungen. Erweiterbar auf Feldbuskommunikation und Betrieb mit Memosens, digitalen und analogen Elektroden.

2

### Medienanschluss mit Multifunktionsstecker

Zentrale Versorgung mit Spül- und Kalibriermedien über vormontierte Schläuche. Schnelle, einfache und ausfallsichere Installation über einen Multifunktionsstecker, zuverlässige Vermeidung von Medienverschleppung und Rückvermischung durch Kugelhähne.

3

### Serviceschalter

Zentraler Sicherheitsschalter zum sofortigen Einziehen des Sensors in die Armatur. Mit Warnsignalfunktion und aktiver Rückmeldung zur aktuellen Sensorposition.

4

### Medienadapter mit Behältern und Dosierpumpen

4-6 Behälter mit Reinigungs- und Kalibriermedien mit verschleißfreien Pumpen. 3,5 l Pufferlösung reichen für bis zu 140 Kalibrierungen. Zusätzliche Reinigungs- oder Spülmedien können über das externe Ventil im Unical zugeführt werden.

5

### Wechselarmaturen

Es können Armaturen der Ceramat- und SensoGate-Serie verwendet werden. Modulare Systeme in verschiedenen Ausführungen (Materialien, Prozessanschlüsse, Eintauchlänge usw.) erhältlich. Anpassbar an jede Prozessanwendung.

6

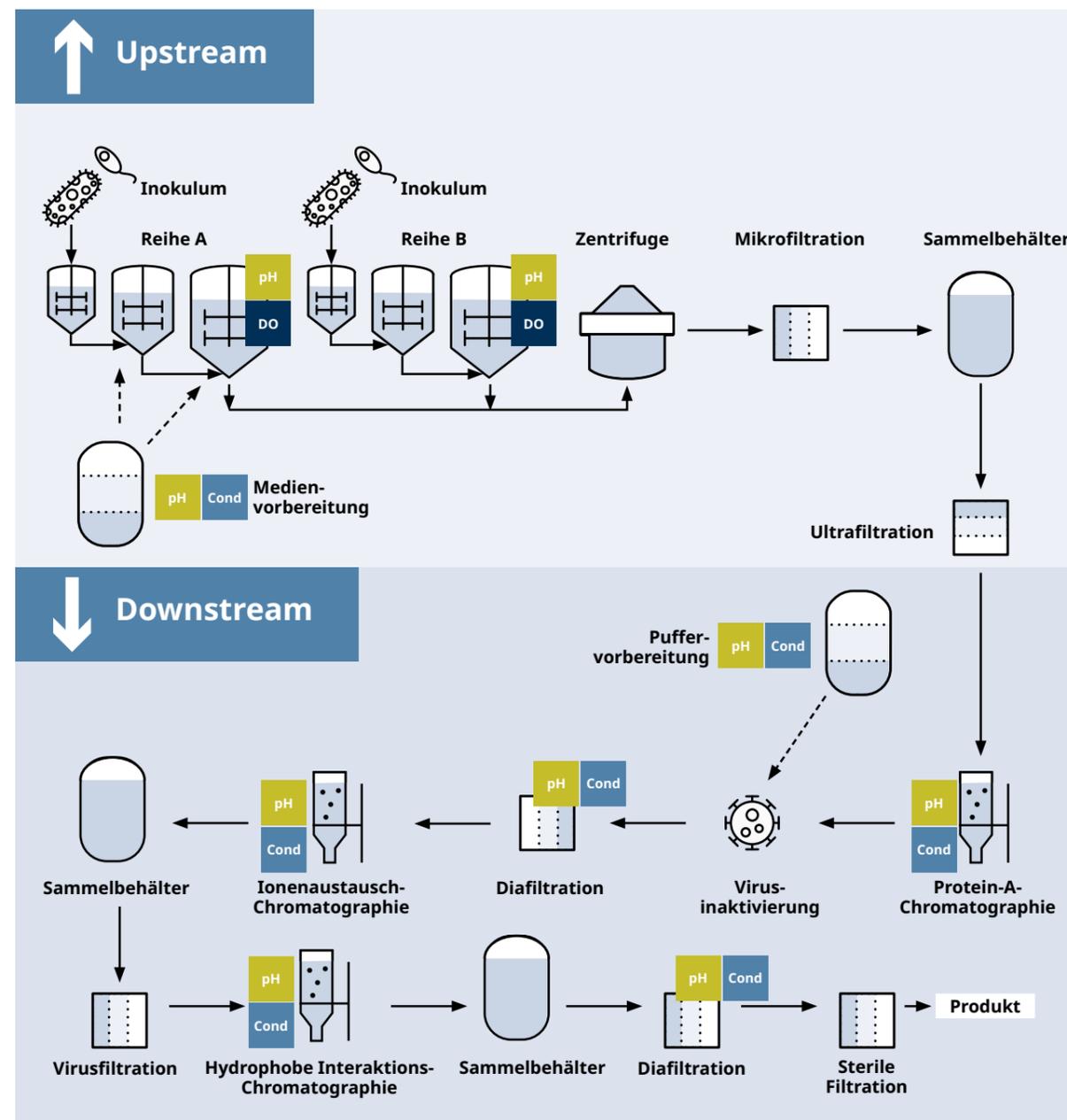
### Steuerung

Elektropneumatische Funktion mit servicefreundlichem Konzept. Kann in explosionsgefährdeten Bereichen eingesetzt werden. Vollautomatischer, modularer, verschleiß- und wartungsarmer Betrieb.

# Biopharmazeutischer Prozess

## Lösungen für jeden Prozessschritt

In der Biopharma-Industrie ist jeder Prozessschritt wichtig und erfordert eine spezielle Messtechnik, um die kritischen Parameter für eine maximale Ausbeute und möglichst wenig Abweichungen zu kontrollieren.



# Pharma-Lösungen

## Maßgeschneiderte Wechselarmaturen

Unsere ausgereiften Armaturensysteme erlauben optimale Lösungen in Bezug auf Prozessanschluss, Eintauchtiefen und Materialien.

Damit erfüllen unsere Wechselarmaturen alle Anforderungen an Prozessmedien, Hygienevorschriften und verschiedene Einbausituationen. Darüber hinaus liefern wir auch maßgeschneiderte Armaturen für unsere Kunden.



**SensoGate WA130H**  
Prozessanschluss:  
Clamp, abgeschrägt



**SensoGate WA130H**  
Prozessanschluss:  
Ingold (G 11/4)



**SensoGate WA131H**  
Prozessanschluss:  
BioControl



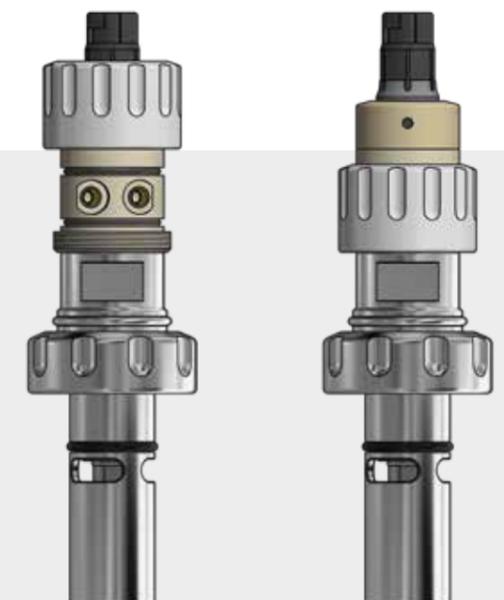
**SensoGate WA131H**  
Prozessanschluss:  
Varivent



**USP <645>-konform**

### Verifizierung für Reinstwasser und Wasser für Injektionszwecke

Die Sonderausführung des SE605H-Sensors mit Leitfähigkeitsprüfung (CondCheck) dient der Überprüfung bzw. Verifizierung des Messwertes. Die Prüfung sollte mit einem zertifizierten und rückverfolgbaren Widerstand durchgeführt werden, der über die Stecker mit dem Sensor verbunden wird (siehe Abbildung). Die Messkette muss für die Prüfung nicht unterbrochen werden.



# Lösungen für vollständige und konforme (Mess-)Stellen – Sensoren, Transmitter und Armaturen



## MEMOSENS



### Sensoren

Leistungsstarke Sensoren für anspruchsvolle Anwendungen wie die vor- und nachgelagerte Verarbeitung messen den Wert der verschiedenen Medien, um eine maximale Prozesskontrolle zu ermöglichen.

Die Sensoren können sowohl mit dem analogen als auch mit dem digitalen Memosens-Technologie ausgestattet werden, das die Fehleranfälligkeit bei der Signalübertragung deutlich reduziert, die Handhabung erleichtert und eine flexiblere Wartung ermöglicht.

### Transmitter

Zuverlässige Transmitter (erhältlich in Ex- und Nicht-Ex-Ausführung) zur Anzeige und Datenübertragung von pH-, Leitfähigkeits- und Sauerstoffmesswerten zum Anschluss von Memosens-, ISM- und analogen Sensoren.



### Armaturen

Über Armaturen werden die Sensoren in den Prozess eingebracht, um die gewünschten Messwerte ermitteln zu können.

Verschiedene hygienische Ausführungen bieten größtmögliche Flexibilität in Bezug auf Einbauort und -position und ermöglichen (je nach Art der Armatur) auch die Wartung des Sensors ganz ohne Prozessunterbrechung.

Memosens ist eine wasserdichte und störungsfreie Sensor-Kopplung für die Flüssigkeitsanalyse, die Messdaten digitalisiert und Kalibrierdaten speichert.

# Prozessanalytik

- > Prozessanalysegeräte
- > Armaturen
- > Automatische Reinigungs- und Kalibriersysteme
- > Sensoren
- > Portables
- > Laborgeräte



**Knick**  
**Elektronische Messgeräte**  
**GmbH & Co. KG**

Beuckestraße 22  
14163 Berlin  
Telefon: +49 30 80191-0  
[www.knick-international.com](http://www.knick-international.com)